



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Amyotrophic lateral sclerosis - diagnosis and treatment

Jung, H H ; Neumann, M ; Bloch, K E

Abstract: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) represents the most common motoneuron disorder in adulthood. It is characterized by selective degeneration of the motoneurons. About 10% of patients have a genetically determined ALS. Clinically, ALS is characterized by coexistence of signs of the first motoneuron, such as spasticity and hyperreflexia, as well as the second motoneuron, such as muscular atrophy and fasciculations. If such signs are present in at least three regions and if other possible causes have been excluded, a definite diagnosis of ALS can be made based on the revised El-Escorial criteria. Initial manifestations are often focalized and generalization develops during the course. The glutamate antagonist riluzole is worldwide the only approved ALS treatment. However, symptomatic treatments to ameliorate spasticity, drooling, speech and swallowing problems, and assisted ventilation to treat respiratory failure are essential.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000988>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-65411>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Jung, H H; Neumann, M; Bloch, K E (2012). Amyotrophic lateral sclerosis - diagnosis and treatment. Praxis, 101(14):907-914.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000988>

Amyotrophe Lateralsklerose

Abklärung und Therapie

Amyotrophic Lateral Sclerosis

Diagnosis and Treatment

Hans H. Jung¹⁾, Manuela Neumann²⁾, Konrad E. Bloch³⁾

1) Klinik für Neurologie und Neuromuskuläres Zentrum, UniversitätsSpital Zürich

2) Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich

3) Klinik für Pneumologie und Neuromuskuläres Zentrum, UniversitätsSpital Zürich

Abkürzungen

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
EMG	Elektromyographie
fALS	familiäre amyotrophe Lateralsklerose
FTD-MND	Frontotemporale Demenz mit Motoneuronerkrankung
FUS/TLS	fused in sarcoma/translocated in liposarcoma
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MMN	multifokale motorische Neuropathie
MND	Motoneuronerkrankung
MRI	Magnetresonanztomographie
OPTN	Optineurin
PLS	Primäre Lateralsklerose
PMA	progressiven Muskelatrophie
SIGMAR1	Sigma-1 Receptor
SOD1	Cu/Zn-Superoxiddismutase Typ 1
TDP-43	transactive response DNA-binding protein
UBQLN2	Ubiquilin 2
VCP	Valosin containing protein
VAPB	Vesicle-associated membrane protein B

Zusammenfassung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronerkrankung im Erwachsenenalter. Sie ist durch eine Degeneration der Motoneuronen charakterisiert. Rund 10% aller Patienten haben eine genetisch determinierte ALS-Form. Klinisch finden sich Zeichen des 1. Motoneurons (Spastik und gesteigerten Reflexe) und des 2. Motoneurons (Muskelatrophien und Faszikulationen). Sind solche Symptome in mindestens 3 Regionen vorhanden und alternative Ursachen ausgeschlossen, dann kann eine ALS diagnostiziert werden. Häufig beginnt die ALS fokal und generalisiert im Verlauf, wobei man primär spinale und bulbäre Formen unterscheidet. Der Glutamatantagonist Riluzol ist weltweit als einziges Medikament zur Therapie der ALS zugelassen. Der symptomatischen Therapie zur Linderung von Spastik, Speicheltropfen, Sprach- und Schluckstörungen sowie der Behandlung der respiratorischen Insuffizienz durch eine nicht-invasive Maskenbeatmung kommt ein hoher Stellenwert zu.

Summary

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) represents the most common motoneuron disorder in adulthood. It is characterized by selective degeneration of the motoneurons. About 10% of patients have a genetically determined ALS. Clinically, ALS is characterized by coexistence of signs of the first motoneuron, such as spasticity and hyperreflexia, as well as the second motoneuron, such as muscular atrophy and fasciculations. If such signs are present in at least 3 regions and if other possible causes have been excluded, a definite diagnosis of ALS can be made based on the revised El-Escorial criteria. Initial manifestations are often focalized and generalization develops during the course. The glutamate antagonist riluzole is worldwide the only approved ALS treatment. However, symptomatic treatments to ameliorate spasticity, drooling, speech and swallowing problems, and assisted ventilation to treat respiratory failure are essential.

Sommaire

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone de l'adulte, et est caractérisée par la dégénérescence sélective des motoneurones.. Environ 10% des patients atteints de SLA ont une forme génétiquement déterminée. L'examen neurologique met en évidence des atteintes du premier motoneurone (spastique, hyperréflexie) ainsi que du deuxième motoneurone (atrophies musculaires, fasciculations). Le début est souvent focal avec une généralisation au cours de la maladie. Le diagnostic repose sur les critères d'El-Escorial révisés, et nécessite l'exclusion de diagnostics différentiels potentiellement curables. Le Riluzole, un antagoniste glutaminergique, est le seul médicament reconnu comme thérapie causale dans le monde. Les thérapies symptomatiques jouent un rôle prépondérant dans la prise en charge des symptômes comme la spastique, l'hypersalivation, les troubles de la parole et de la déglutition, ainsi que de l'insuffisance respiratoire.

Schlüsselwörter

Amyotrophe Lateralsklerose, Motoneuronenerkrankung, Bulbärparalyse, Ateminsuffizienz

Key Words

Amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron disorder, bulbar palsy, respiratory insufficiency

Mot de Clefs

Sclérose latérale amyotrophique, maladie du motoneurone, paralysie bulbaire, insuffisance respiratoire.

Ü1 Einleitung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurde vor rund 140 Jahren erstmals von französischen Neurologen und Neuropathologen Jean-Martin Charcot beschrieben. Mit einer Prävalenz von 20 bis 40 pro Million Einwohner ist die ALS die häufigste Motoneuronerkrankung im Erwachsenenalter. Pathologisch ist die Erkrankung durch eine Degeneration von Motoneuronen, üblicherweise mit Beginn im mittleren Lebensalter, charakterisiert [1]. Dieser Artikel möchte eine Übersicht über Pathogenese, Klinik, Diagnostik sowie die aktuellen kausalen und symptomatischen Therapieoptionen bei der ALS geben.

Ü1 Pathogenese

Die Pathogenese der ALS ist heterogen und nicht vollständig geklärt. Als neuropathologisches Merkmal findet sich eine Akkumulation von abnormen Proteinen (TDP-43, FUS/TLS, SOD1), die charakteristische Einschlusskörperchen in Motoneuronen, aber auch anderen Nervenzellen und glialen Zellen, bilden [2]. Rund 5 bis 10% der ALS-Patienten haben eine familiäre Form der Erkrankung (fALS), die autosomal dominant, rezessiv oder selten X-chromosomal vererbt werden kann (Tabelle 1). Mutationen im Cu/Zn-Superoxiddismutase (SOD1)-Gen sind für rund 20% der fALS verantwortlich. Dabei scheint eine toxische Wirkung des mutierten Genproduktes („gain of function“) assoziiert mit der Bildung von SOD-1 positiven Einschlusskörperchen in Motoneuronen und nicht der Verlust der antioxidativen Wirkung dieses Enzyms („loss of function“) krankheitsauslösend zu sein. Die Entdeckung von Mutationen in den Genen, welche für die Proteine TDP-43 (transactive response DNA-binding protein) und FUS/TLS (fused in sarcoma/translocated in liposarcoma) kodieren sowie die intronischen Hexanukleotid-Repeat-Mutationen im Gen C9orf72 sind für das Verständnis der ALS Pathogenese von grosser Bedeutung [3, 4]. Bei Patienten mit Mutationen im TDP-43 und C9orf72-Gen sowie bei den meisten Patienten mit sporadischer ALS bestehen zytoplasmatische Aggregate in Motoneuronen, aber auch kortikalen Neuronen,

aus abnormem TDP-43 (Abbildung 1), Patienten mit Mutationen im FUS/TLS-Gen zeigen hingegen pathologische Ablagerungen des FUS/TLS-Proteins. TDP-43 und FUS/TLS-positive Einschlüsse können auch in Subgruppen von Patienten mit frontotemporaler Demenz nachgewiesen werden. Ein erheblicher Anteil von Patienten mit sporadischer ALS entwickelt denn auch kognitive Defizite, so dass auf molekularer Ebene eine klare Überlappung zwischen beiden Erkrankungen vorliegt. TDP-43 und FUS/TLS sind DNA-RNA-bindende Proteine, sodass ein veränderter RNA-Metabolismus in der Pathogenese der ALS eine wichtige Rolle spielen könnte. Ob die intrazellulären Proteinaggregate selbst einen toxischen Effekt haben oder der Funktionsverlust dieser Proteine ursächlich für den Nervenzelluntergang sind, ist noch nicht geklärt. Daneben werden auch eine oxidative Schädigung, eine Mitochondrienfunktionsstörung, eine Überstimulation von postsynaptischen Glutamatrezeptoren sowie Defizite verschiedener Wachstumsfaktoren als kausale Faktoren in der Pathogenese der ALS diskutiert. Zudem finden sich Hinweise, dass auch inflammatorische Prozesse mit Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten und konsekutiver Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie Cyclooxygenase 2, Tumornekrosefaktor α , Interleukin 6, zur Pathogenese der ALS beitragen.

Ü1 Klinik

Die Klinik der ALS ist gekennzeichnet durch ein Nebeneinander von Zeichen von Läsionen des 1. Motoneurons (spastische Paresen, gesteigerte Reflexen, positive Pyramidenbahnzeichen) sowie des 2. Motoneurons (schlaaffe Paresen, Muskelatrophie, Faszikulationen). Insbesondere die Faszikulationen können für die ALS-Diagnose wegweisend sein, sie werden aber oft nur nach eingehender Inspektion der Muskulatur entdeckt. Häufig sind die bulbären Motoneurone mitbetroffen, was zu Dysarthrie, Schluckstörungen und Zungenparesen mit Atrophie und Faszikulationen führt (Bulbärparalyse). Die Augenmuskelnervenkerne sind in der Regel nicht mitbetroffen. Eine

Mitbeteiligung des 1. bulbären Motoneurons, d.h. der kortikobulbären Bahnen, führt zu einer „Pseudobulbärparalyse“ mit spastischer Dysarthrie, gesteigerten Masseterreflexen und Enthemmung der bulbären Bahnen mit pathologischen Lachen und Weinen. Im Laufe der Erkrankung tritt regelmässig eine neuromuskuläre Atemstörung ein, welche sich mit den Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz wie Orthopnoe, Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Tagesschläfrigkeit und morgendlichen Kopfschmerzen manifestiert. Sensible Ausfälle können nicht im Rahmen einer ALS erklärt werden. Neben den Motoneuronen betrifft der Krankheitsprozess häufig auch frontotemporale kortikale Neuronen. Je nach Studie werden bei 30 bis 80% aller ALS-Patienten kognitive Auffälligkeiten beschrieben und rund 15% aller ALS-Patienten entwickeln eine frontotemporale Demenz (FTD-MND) [5].

Ü2 Erstmanifestation

Das durchschnittliche Alter bei Beginn einer ALS beträgt rund 60 Jahre. Selten findet sich eine juvenile ALS und die Erkrankung kann auch erst in einem hohen Lebensalter beginnen. Häufig sind die Erstsymptome unspezifisch und die ALS-Diagnose kann dadurch verzögert werden. So haben viele Patienten zu Beginn der Erkrankung Muskelschmerzen, Krämpfe und eine unspezifische Schwäche, was zur Fehldiagnose einer funktionellen Störung führen kann. Ein fokaler Beginn im Bereich der Handmuskulatur kann mit einem Carpal tunnel- oder Sulcus ulnaris Syndrom verwechselt werden und ein bulbärer Beginn kann eine cerebrovaskuläre Durchblutungsstörung vortäuschen.

Ü2 Verlaufsformen

Die ALS ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit fatalem Verlauf. Bei rund zwei Drittel der Patienten beginnt der Krankheitsprozess relativ fokal an Armen oder Beinen (spinale Verlaufsform). Typisch ist dabei ein Befall der Handmuskulatur. Es kann aber auch primär die Schultergürtelmuskulatur betroffen sein, was zu einem sogenannten „Man in the

Barrel“-Syndrom führt. Bei knapp einem Drittel der Patienten findet sich ein bulbärer Beginn (bulbäre Verlaufsform). Seltener führt ein primärer Befall von Zwerchfell- und übriger Atemmuskulatur zu einer primären respiratorischen Insuffizienz (respiratorische Form). Im weiteren Verlauf breitet sich der Neurodegenerationsprozess weiter aus sodass spinale und bulbäre Verlaufsform ineinander übergehen. Einige ALS-Patienten weisen zu Beginn der Erkrankung einen isolierten Befall des ersten Motoneurons mit prädominanter Spastik auf, was als PLS missinterpretiert werden kann. Eine Mitbeteiligung des zweiten Motoneurons tritt bei diesen Patienten oft erst nach einer längeren Beobachtungszeit auf. Eine weitere Verlaufsform ist eine progressive Muskelatrophie (PMA), bei der ein Befall des zweiten Motoneurons im Vordergrund steht und der Befall des ersten Motoneurons subklinisch bleiben kann.

Allen diesen ALS-Verlaufsformen ist gemeinsam, dass die voranschreitenden Lähmungen zu einer zunehmenden Einschränkung der Alltagsfunktionen und zu einer zunehmenden Unterstützungsbedürftigkeit führen. Der Tod ist meist die Folge einer respiratorischen Komplikation (Pneumonie, schwere Hypoventilation, Erstickten durch Bolusaspiration) und tritt durchschnittlich 3 bis 4 Jahre nach Krankheitsbeginn ein. Die Überlebenszeit ist bei primär bulbären Formen in der Regel kürzer als bei spinalen Formen. Es gibt aber auch fulminante Verläufe über wenige Monate und rund 10 Prozent aller ALS-Patienten überleben mehr als 10 Jahre.

Ü1 Diagnose

Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer ALS kann auf Grund der revidierten El-Escorial Kriterien festgelegt werden (Abbildung 2). Für die definitive Diagnose einer sporadischen ALS werden klinische Zeichen von Läsionen des ersten und zweiten Motoneurons in mindestens drei Körperregionen und der Ausschluss anderer Differentialdiagnosen vorausgesetzt. Für die definitive Diagnose einer familiären ALS (fALS) ist ein positiver

Mutationsnachweis in einem ALS-verursachenden Gen notwendig (Tabelle 1). Supportiv für die Diagnose einer ALS ist die Elektromyographie (EMG), mit welcher Zeichen einer akuten und/oder chronischen Denervation in den betroffenen Muskelgruppen nachgewiesen werden können. Mittels motorisch evozierter Potentiale (MEP) kann eine Verlangsamung der zentralen Leitgeschwindigkeiten als Ausdruck einer Störung des ersten Motoneurons festgestellt werden. Die Magnetresonanztomographie (MRI) kann eine Degeneration der Pyramidenbahnen im Hirn und Rückenmark zur Darstellung bringen. Viele Patienten mit generalisierter ALS weisen eine leichte CK-Erhöhung als Ausdruck einer neurogenen Muskelatrophie auf.

Ü2 Differentialdiagnose

In der Regel lassen die klinischen Zeichen und der progrediente Verlauf wenig Zweifel an der Diagnose einer ALS. Es gibt aber eine Reihe von Erkrankungen, die mit einer ALS-ähnlichen Klinik einhergehen und auf Grund ihrer therapeutischen Konsequenzen erkannt werden müssen (Tabelle 2). So sind ALS-ähnliche Krankheitsbilder bei HIV-Infekten [6] sowie Stoffwechselstörungen wie Hyperparathyreoidismus und Hyperthyreose beschrieben. Eine zervikale Myelopathie kann sowohl eine Pyramidenbahnfunktionsstörung als auch (radikulär bedingte) Zeichen des zweiten Motoneurons verursachen. Bei isoliertem Befall des zweiten Motoneurons muss eine adulte spinale Muskelatrophie (SMA), bei bulbärer Mitbeteiligung eine bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy (BSMA) und bei subakutem Verlauf eine Poliomyelitis erwogen werden. Eine fokale Form einer Motoneuronerkrankung mit ausschliesslichem Befall des zweiten Motoneurons ist die monomelische Amyotrophie (Hirayama-Krankheit). Diese ist charakterisiert durch einen fokalen Befall meist zervikaler Segmente, tritt gehäuft bei jungen Männern auf und hat einem progressiven Verlauf über 1 bis 4 Jahre, in der Regel gefolgt von einer Plateau-Phase. Es wird spekuliert, dass es im Rahmen von übermässigen Nackenbeugebewegungen zu einer fokalen zervikalen Myelopathie kommt.

Daneben gibt es immunvermittelte motorische Neuropathien mit vorwiegendem oder ausschliesslichem Befall der motorischen Nerven. Die wichtigste dieser Erkrankungen ist die multifokale motorische Neuropathie (MMN) mit Leitungsblöcken und positiven Gangliosid (GM1)-Antikörpern, welche mittels intravenöser Immunglobuline behandelbar ist. Auch eine paraneoplastische motorische Neuropathie mit positiven anti-Hu-Antikörpern kann mit einer ALS verwechselt werden. Erkrankungen der motorischen Endplatte wie die Myasthenia gravis oder muskuläre Erkrankungen wie distale Muskeldystrophien, die myotone Dystrophie oder eine Polymyositis mit distalem Befall können ebenfalls ein ALS-ähnliches Bild verursachen. Bei diesen Erkrankungen fehlen jedoch Zeichen des ersten Motoneurons sowie elektromyographische Zeichen eines neurogenen Befalles. Dagegen finden sich die EMG-Befunde einer Myopathie bei Myositiden, einer Myotonie bei der myotonen Dystrophie sowie ein Amplitudendekrement bei der repetitiven Nervenstimulation bei der Myasthenia gravis.

Ü1 Therapie

Ü2 Modifikation des Krankheitsverlaufes

In den vergangenen zwanzig Jahren wurde eine Vielzahl klinischer Studien durchgeführt, bei denen potentiell wirksame Präparate gegen die ALS getestet wurde, insbesondere auch eine Reihe von Substanzen, welche sich in Tiermodellen der ALS wirksam waren. Nur bei Riluzol (RilutekTM) konnte ein signifikant positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden [7], während die Mehrzahl der getesteten Substanzen wirkungslos war und andere wie zum Beispiel der Calciumantagonist Nimodipin sogar zu einer Verschlechterung des Verlaufes führten [8]. Unter Einnahme von RilutekTM kommt es durchschnittlich zu einer Verlängerung des Krankheitsverlaufes um einige Wochen bis Monate, was aber für viele Patienten ein wertvoller Gewinn an Lebenszeit darstellt.

Ü2 Symptomatische Therapie

Da zum aktuellen Zeitpunkt keine überzeugenden „kausal“ wirksamen Therapien zur Behandlung der ALS zur Verfügung stehen, kommt der symptomatischen Behandlung der Symptome und Komplikationen eine hohe Bedeutung zu. Die besten Voraussetzungen hierfür ist ein eingespieltes, interdisziplinäres Team aus Neurologen, Pneumologen, Gastroenterologen, sowie von Physio-, Ergo und Logotherapie, das die hausärztliche Behandlung optimal unterstützen kann.

Ü3 Allgemeine Muskelschwäche

Im Rahmen der Generalisation zur ALS kommt es in der Regel zu einer allgemeinen Einschränkung der Muskelkraft und damit verbunden zu Einschränkungen von Mobilität und Selbständigkeit im Alltag. Hier sollten frühzeitig entsprechende Mobilitätshilfen, bauliche Anpassungen am Wohnort und eine ergotherapeutische Beratung zur Suche angepasster Bewältigungsstrategien und Hilfsmittel insbesondere in Bezug auf die Handmotorik, erfolgen.

Ü3 Schmerzen und Spastik

Einige ALS-Patienten leiden unter unangenehmen Muskelkrämpfen sowie einer schmerzhaften Spastik. Therapeutisch können neben physikalischen Behandlungen, nicht-steroidalen Antirheumatika (insbesondere Celecoxib) und Magnesium auch Myotonolytica/Antispastika (Baclofen, ggf. intrathekal, Tizanidine) sowie membranstabilisierende Substanzen (Levetiracetam, Gabapentin) versucht werden. Bei den beiden letztgenannten Substanzgruppen ist ein möglicher positiver Effekt gegenüber potentiellen Nebenwirkungen wie vermehrte Paresen, Müdigkeit sowie Zunahme einer respiratorischen Insuffizienz abzuwägen.

Ü3 Bulbäre Symptome

Bei knapp einem Drittel der ALS-Patienten treten bulbäre Symptome auf und die Mehrzahl entwickelt solche im Verlauf. Für viele ALS-Patienten schränken die bulbären Symptome die Lebensqualität empfindlicher ein als die allgemeine Muskelschwäche.

Bei Entwicklung einer *Dysarthrie* kann zu Beginn eine logopädische Therapie eine Verbesserung der Kommunikationsfähigkeiten bringen. Bei Fortschreiten der Dysarthrie bis hin zu Anarthrie ist oft die Anpassung eines Sprechcomputers hilfreich zur Aufrechterhaltung der Kommunikationsfähigkeit und sozialen Interaktion.

Viele ALS-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine *Dysphagie* welche sowohl zu Mangelernährung als auch zu einer erhöhten Gefahr von Aspirationspneumonien führen kann. Dabei ist zu beachten, dass Schluckschwierigkeiten und Mangelernährung bei ALS-Patienten häufig eine multifaktorielle Genese hat und neben Paresen der Hirnnerven V, VII, IX, X und XII auch eine erschwerte Besteckhandhabung auf Grund von Paresen und Spastik von Arm- und Handmuskeln sowie die Folgen von Paresen von Zwerchfell- und Rumpfmuskeln mit konsekutiv vermindertem Hustenstoss, Dyspnoe und Aspiration beinhaltet. Verschiedene Studien zeigten, dass die Lebensdauer unterernährter ALS-Patienten deutlich verkürzt ist. Bei beginnenden Schluckschwierigkeiten kann eine Therapie durch eine in faziooraler Trakttherapie ausgebildeter Logo- oder Ergotherapeutin sowie eine Ernährungsberatung eine Verbesserung bringen. Falls eine zunehmende Schluckstörung zu einer grossen Belastung für die Patienten wird, trotz hochkalorischer Ernährung zu Dehydratation, Gewichtsverlust oder Mangelernährung führt und/oder wenn sehr häufiges Verschlucken mit imminenter Aspirationsgefahr eintritt sollte die Einlage einer perkutan oder radiologisch eingelegten Gastrostomie (PEG) erwogen werden. Bei Vorliegen einer relevanten respiratorischen Insuffizienz ($FVC < 50\%$ Norm) steigt das Interventionsrisiko deutlich, sodass eine PEG-Einlage frühzeitig mit den Patienten und ihren Angehörigen

angesprochen werden sollte. Die Mehrzahl ALS-Patienten mit Schluckstörungen erlebt eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach PEG-Einlage.

Viele ALS-Patienten entwickeln ein störendes *Speicheltropfen* („*Drooling*“) auf Grund eines verminderten spontanen Abschluckens des Speichels. Therapeutisch können anticholinerg wirksame Substanzen wie Atropa Belladonna oder Amitryptilin eingesetzt werden. Vorsicht ist hierbei aber geboten, wenn relevante kognitive Defizite vorliegen, welche durch den Einsatz von Anticholinergika verschlechtert werden könnten. Falls durch diese Massnahmen das Speicheltropfen nicht befriedigend kontrolliert werden kann ist eine Botulinumtoxin-Injektionen in die Speicheldrüsen zu erwägen. Hierbei ist zu beachten, dass die Wirkung zwei bis drei Monate anhält und bei einer zu starken Eindickung des Speichels die Probleme entsprechend lang anhalten. Wenn aber die Botulinumtoxin-Behandlung gut wirkt können Injektionen wiederholt oder auch eine permanente Behandlung mittels Radiatio der Speicheldrüsen ins Auge gefasst werden.

Im Rahmen der „*pseudobulbären*“ *Funktionsstörung* kann es zu einer Enthemmung der Kontrolle der emotionalen Muskulatur kommen was sich in einem pathologischen Lachen und/oder Weinen bzw. in einer sogenannten „*Affektinkontinenz*“ äussert. Auch dieses Symptom wird von den betroffenen ALS-Patienten als sehr unangenehm empfunden, spricht aber auf eine medikamentöse Behandlung mit Dextrometorphan, Amitryptilin oder Citalopram in der Regel gut an.

Ü3 Respiratorische Insuffizienz

Viele ALS-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine respiratorische Insuffizienz welche direkt (zunehmende Hypoventilation) oder indirekt durch respiratorische Infektionen zum Tod führen kann. Die Schwäche der Atemmuskulatur manifestiert sich zunächst während des Schlafes. Dies führt zu Schlafstörungen, nächtlichen Dyspnoe-Attacken, Unausgeschlafenheit, morgendlichen Kopfschmerzen und zunehmender Erschöpfbarkeit am

Tag. Bei weiterer Abnahme der Zwerchfellkraft berichten die Patienten typischerweise über Atemnot beim flachen Liegen (Orthopnoe) und es entwickelt sich eine zunehmende Anstrengungsdyspnoe mit einer über das Mass der Extremitätenlähmung hinausgehenden eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit. Ein verminderter Hustenstoss und Schluckstörungen prädisponieren zu lebensbedrohlichen respiratorischen Infektionen. ALS-Patienten sollten regelmässig nach Symptomen der Atemmuskelschwäche gefragt werden. Treten solche auf, sollten eine Spirometrie (im Sitzen und Liegen um den typischen Abfall zu dokumentieren), eine arterielle Blutgasanalysen sowie eine nächtliche Polysomnographie erfolgen. Bei Nachweis einer symptomatischen respiratorischen Insuffizienz sollte den Patienten eine Therapie mit nächtlicher nicht-invasiver Überdruckbeatmung (BiPAP) angeboten werden. Diese Behandlung kann die Schlafqualität, Dyspnoe, die körperliche Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität deutlich verbessern. Zudem wurde gezeigt, dass die nicht-invasive Beatmung das Überleben von ALS Patienten um mehrere Wochen verlängern kann. Die Anpassung und Anwendung einer Masken-Beatmung kann insbesondere bei ALS-Patienten mit bulbären Symptomen herausfordernd sein und ist weniger erfolgreich als bei Patienten mit vorwiegend spinaler ALS. Das Anlegen einer Tracheostomie zur Beatmung von ALS Patienten ist umstritten und muss sehr sorgfältig erwogen werden. Die nicht-invasive Masken-Beatmung hat sich hingegen als eine wichtige Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität von ALS-Patienten etabliert..

Ü3 Depression und Angst

Viele ALS-Patienten reagieren mit Angst und Depression auf die starke psychische Belastung durch ihre Krankheit. In der Regel kann die Krankheitsverarbeitung durch eine offene Information über die Krankheit und ihrer Komplikationen gemindert werden. Eine zusätzliche unterstützende psychiatrische oder psychologische Betreuung und allenfalls der Einsatz von Antidepressiva oder Anxiolytica können aber notwendig werden. Hierbei ist ein

möglicher atemdepressiver Effekt dieser Medikamente abzuwägen. In das Behandlungskonzept sollten auch die betreuenden Angehörigen, die ebenfalls unter grosser psychischer Belastung stehen, mit einbezogen werden.

Ü1 End-of-life Aspekte

Der unaufhaltsame und letztlich fatale Verlauf der ALS sollte Bestandteil der Beratungsgespräche mit den Patienten und ihren Angehörigen sein. Meistens wird eine offene umfassende Information als hilfreich und unterstützend empfunden. Der Bedarf einer Unterstützung psychologischer oder seelsorgerischer Art kann nur durch die Betroffenen selbst bestimmt werden. Im Rahmen der ärztlichen Beratung sollte auch das Abfassen einer Patientenverfügung angesprochen und beispielsweise die Frage nach einer Intubation bei akuten Infektkomplikationen besprochen werden. Bei vielen ALS-Patienten kommt es im Krankheitsverlauf im Rahmen der fortschreitenden respiratorischen Insuffizienz zu einer zunehmenden, oft nächtlich akzentuierten CO₂-Narkose, sofern sie nicht adäquat beatmet werden, und viele versterben deshalb im Schlaf. Bei Akzentuierung der Ateminsuffizienz durch respiratorische Infekte kann es zu vermehrter Atemnot kommen, sodass eine palliative Medikation mit Opiaten und allenfalls Benzodiazepinen notwendig werden kann. Die schonende Information über diese möglichen Komplikationen und die Gewissheit der grosszügigen Anwendung palliativer Therapien sind für die Patienten und ihre Angehörigen von grosser Wichtigkeit.

Key Messages

1. Die ALS ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung mit prädominantem Befall der Motoneuronen und möglicher kognitiver Mitbeteiligung.
2. Die Diagnose der ALS beruht auf Zeichen von Läsionen des 1. und 2. Motoneurons in verschiedenen Regionen und Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Sie ist zu Beginn der Erkrankung nicht immer einfach und die Diagnosebestätigung sollte an einem Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen erfolgen.
3. Ausser Riluzole stehen keine wirksamen medikamentösen Behandlungsoptionen zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs zur Verfügung.
4. Eine symptomatische Behandlung, insbesondere auch der bulbären Krankheitssymptome, kann die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessern und sekundär auch den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.
5. Die Anwendung einer Maskenbeatmung kann die Dyspnoe, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität von ALS Patienten deutlich verbessern.
6. Auf Grund der Komplexität der Behandlung von ALS-Patienten ist in vielen Fällen der Beizug eines interdisziplinären Teams an einem Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen zur Unterstützung der hausärztlichen Behandlung sinnvoll.

Lernfragen

1) Eine 68-jährige Patientin entwickelt im Laufe von mehreren Monaten eine Symptomatik von Geherschwernis und Abnahme der Kraft der Hände. Welcher Befund spricht gegen die Verdachtsdiagnose einer ALS?

- a) Gesteigerte Muskeleigenreflexe
- b) Atrophien der kleinen Handmuskeln
- c) Abduzensparese
- d) Zungenfaszikulationen
- e) Erhöhung der Creatinkinase auf 500 U/L

Richtige Antwort: c)

2) Bei einem 62-jährigen Patienten mit zunehmender Schwäche des linken Armes wurde vor wenigen Wochen eine ALS diagnostiziert. Die Gehfähigkeit war bisher nicht wesentlich beeinträchtigt. Nun berichtet er über zunehmende Mühe beim Treppensteigen. Ausserdem sind Durchschlafstörungen aufgetreten und er kann nur noch mit erhöhtem Oberkörper schlafen. Wie kann die vermutete Ursache der Beschwerden am besten bestätigt werden?

- a) D-Dimer Bestimmung
- b) EKG
- c) Thorax Röntgen
- d) Spirometrie im Sitzen und Liegen
- e) Serum CPK und Hämoglobin Bestimmung

Richtige Antwort: d)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hans H. Jung

Klinik für Neurologie

UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 26

8091 Zürich

Telefon 044 255 11 11

Telefax 044 255 45 07

Mail hans.jung@usz.ch

Bibliographie

- [1] Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377: 942-955.

- [2] Mackenzie IR, Rademakers R, and Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010; 9:995-1007.

- [3] Renton AE, Majounie E, Waite A et al. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72:257-268.

- [4] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72:245-256.

- [5] Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 6: 994-1003.

- [6] Moulignier A, Moulonguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology*. 2001; 57: 995-1001.

- [7] Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 330: 585-591.

- [8] Swash M. Learning from failed trials in ALS. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 1034-1035.

Abbildung 1 Proteinablagerungen bei der ALS

In den meisten ALS-Fällen finden sich abnorme Proteinablagerungen, die aus dem Protein TDP-43 bestehen. Diese lassen sich in einer immunhistochemischen Darstellung mit einem Antikörper gegen TDP-43 in den motorischen Nervenzellen im Rückenmark in Form von runden (A) und „skein-like“Einschlüssen (B) darstellen. Darüber hinaus finden sich auch häufig TDP-43 positive Einschlusskörperchen ausserhalb des motorischen Systems, wie in den Nervenzellen des Gyrus dentatus im Hippokampus (C).

Abbildung 2 El-Escorial Diagnosekriterien der ALS

LMN Lower motoneuron (unteres bzw. 2. Motoneuron)

UMN Upper motoneuron (oberes bzw. 1. Motoneuron)

Regionen Bulbär – zervikal – thorakal – lumbo-sakral

Tabelle 1	ALS-Gene	
Vererbungsmodus	Genlokus	Gen
Dominant		
ALS 1	21q	Superoxidismutase 1 (SOD1)
ALS 3	18q21	-
ALS 4	9q34	Senataxin
ALS 6	16p11	fused in sarcoma/translocated in liposarcoma (FUS/TLS)
ALS 7	20p	-
ALS 8	20q13	Vesicle-associated membrane protein B (VAPB)
ALS 9	14q11	Angiogenin
ALS 10	1p36	transactive response DNA-binding protein (TDP-43)
ALS 11	6q21	Homologue of S. cerevisiae FIG4 (FIG4)
ALS 12	10p15	Optineurin (OPTN)
ALS 13	12q24	Ataxin-2
ALS 14	9p13	Valosin containing protein (VCP)
FTDALS1	p21.2	C9ORF72
Rezessiv		
ALS 2	2q33	Alsin
ALS 5	15q21	Spatacsin
ALS 12	10p15	Optineurin (OPTN)
ALS 16	9p13	Sigma-1 Receptor (SIGMAR1)
X-chromosomal		
ALS 15	Xp11	Ubiquilin 2 (UBQLN2)

Tabelle 2**Zusatzuntersuchungen bei einer ALS-Abklärung****Basale Zusatzuntersuchungen**

Elektrophysiologische Untersuchung	Neurographien
	Myographien
	Motorisch evozierte Potentiale
Labor	Differential-Blutbild
	Blutsenkungsgeschwindigkeit
	C-Reaktives Protein
	Elektrolytstatus
	Kreatinin
	Glucose
	Leberwerte
	Creatinkinase
	Schilddrüsenparameter
	Vitamin B12
	Folsäure
	HIV-Serologie
	Borrelia-serologie
Bildgebung:	MRI (allenfalls CT) Hirn und HWS

Weitere Zusatzuntersuchungen (je nach Klinik)

Labor	Serumprotein-Elektrophorese
	Immunfixation
	antineuronale Antikörper (Hu)
	Anti-Gangliosid-Antikörper (GM1, GM2, MAG)

	Myasthenie-AK (AchR, MuSK, Titin)
	Tumormarker
	ggf. weitere metabolische Parameter
	ggf. weitere Serologien
Urin	Schwermetalle (Cadmium, Blei, Quecksilber, Mangan)
	Urinelektrophorese
Liquoranalyse	Routineparameter
	Immunelektrophorese
Bildgebung	MRI gesamte spinale Achse
	CT Thorax und Abdomen
	Mammographie
	Ganzkörper PET-CT
Pathologie	Muskel- und/oder Nervenbiopsie
	Knochenmarkpunktion
Genetik	Molekulargenetische Untersuchungen von ALS-Kandidatengenen
	Familienabklärungen
Respiratorische Funktion	Spirometrie im Sitzen und Liegen
	Maximale Atemwegsdrucke
	Arterielle Blutgasanalyse
	Respiratorische Polygraphie
	Polysomnographie

Abbildung 1

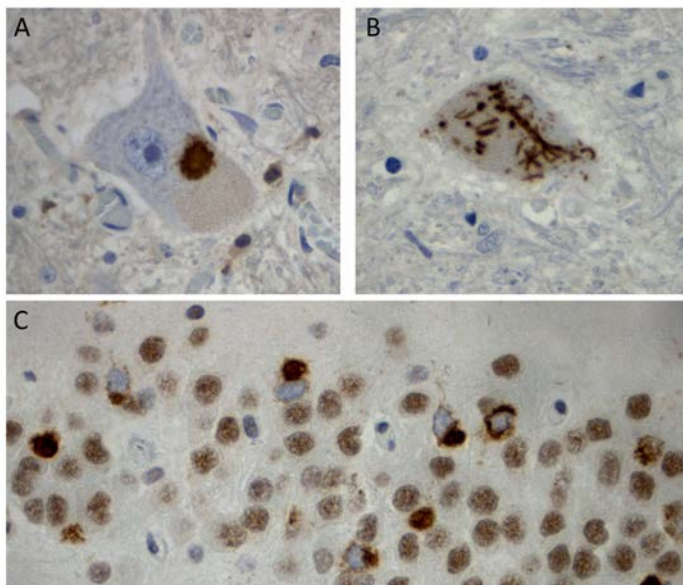


Abbildung 2

